AUS DEM
PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GEWÖHNUNG AN MORPHIN.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
GROSSHERZOGL. BADISCHEN RUPRECHT-CARLS-UNIVERSITÄT
ZU HEIDELBERG

VORGELEGT VON

W. RÜBSAMEN
MEDIZINALPRAKTIKANT AUS HEIDELBERG.

LEIPZIG
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD
1908.

AUS DEM
PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER
DIE GEWÖHNUNG AN MORPHIN.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
GROSSHERZOGL. BADISCHEN RUPRECHT-CARLS-UNIVERSITÄT
ZU HEIDELBERG

VORGELEGT VON

W. RÜBSAMEN
MEDIZINALPRAKTIKANT AUS HEIDELBERG.

LEIPZIG
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD
1908.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan: Referent:
Prof. Dr. Menge. Prof. Dr. Gottlieb.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153311_0209

Faust[1]) hat in seinen Untersuchungen über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin die von Tauber[2]) nachgewiesene Ausscheidung von Morphin in die Fäces bei gewöhnten und nicht gewöhnten Hunden verglichen. Nach subkutaner Injektion fanden sich bei akuter Vergiftung über $^3/_5$ der injizierten Mengen im Kot wieder. Bei chronischer Vergiftung durch längere Zeit fortgesetzte subkutane Injektionen konnte er eine gewisse „Gewöhnung" der Tiere an die Giftwirkung konstatieren. Hand in Hand mit der allmählich zunehmenden Gewöhnung nahm nun die Morphinmenge, die sich in den Fäces wiederfand, immer mehr ab, sodaß endlich z. B. bei einer täglichen Zufuhr von 1,5 g an einem 6—7 kg schweren Hunde die der dreitägigen Periode, also einer eingeführten Menge von 4,5 g Morphin, entsprechenden Fäces überhaupt kein Morphin mehr in nachweisbarer Menge enthielten. Da nach dem Tode des Tieres die Organe nur ganz geringe Mengen von Morphin enthielten, so schließt Faust mit Recht, daß der Organismus bei der andauernden Zufuhr von Morphin die Fähigkeit erlangt, weitaus größere Mengen des Giftes zu zerstören, als es der nichtgewöhnte vermag. Jedenfalls ist durch diese Befunde eine Ursache der Morphingewöhnung am Hunde aufgedeckt. Ob aber die steigende

1) Faust, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXXIV. 1900: „Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin." S. 217.

2) Tauber, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII. 1890: Über das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus." S. 336.

Fähigkeit, Morphin zu zerstören, die einzige Ursache der zunehmenden Toleranz bildet und insbesondere, ob es die wesentliche Ursache für die Unterempfindlichkeit des Morphinisten bei der subkutanen Injektion oft ganz kolossaler Morphindosen darstellt, bedarf doch noch weiterer Untersuchungen.[1])

Faust kommt zu dem Schluß: „daß es sich bei der sogenannten Gewöhnung an das Morphin nicht um eine Gewöhnung der Gewebe an dasselbe, nicht um eine Abstumpfung der Gewebe gegenüber den Wirkungen desselben handelt, sondern daß das Ausbleiben der Wirkung auf die sich immer mehr steigernde Fähigkeit des Organismus, das Morphim zu zerstören, zurückzuführen ist und darauf beruht."

Die Erscheinungen der Morphingewöhnung am Menschen zeigen uns, daß der Morphinist gerade bei der subkutanen Einverleibung des Giftes, also bei sehr rascher Resorption und bei raschem Zntritt des Morphins zum Zentralnervensystem, auf eine für den Nichtgewöhnten sehr große oder sogar tödliche Gabe so reagiert, wie der Nichtgewöhnte gegen eine kleine. Man müßte also, um die Toleranz gegen die in den ersten Viertelstunden zirkulierende Giftmenge durch ein gesteigertes Zerstörungsvermögeu zu erklären, annehmen, daß der Vorgang der Entgiftung ungemein rasch verläuft. Für die Beurteilung dieser zeitlichen Verhältnisse fehlen uns aber bisher alle Unterlagen; dieselben sind wohl auch nur in Versuchsreihen an einer Tierart von geringer Größe zu gewinnen, in denen es möglich ist, die Tiere zu verschiedenen Zeiten post injectionem in toto zu verarbeiten und die gesamte, in dem betreffenden Zeitpunkte noch vorhandene Giftmenge festzustellen. Es war deshalb das Ziel einer von der medizinischen Fakultät zu Heidelberg für 1907 gestellten Preisaufgabe, durch derartige Untersuchungen die Lücke in der Kenntnis des zeitlichen Verlaufs der Morphinzerstörung bei gewöhnten und nichtgewöhnten Tieren wenn möglich auszufüllen. Erst wenn wir die Raschheit kennen, mit der das Morphin im morphingewöhnten Tiere zerstört wird, können wir ein Urteil darüber gewinnen, inwieweit neben der gesteigerten Fähigkeit der Morphinzerstörung auch eine verschiedene Empfänglichkeit der giftempfindlichen Gewebe als Ursache der Morphingewöhnung in Betracht zu ziehen ist.

Als Versuchstiere wählte man weiße Ratten. Diese sind gegen Morphin relativ resistent, sodaß für den Nachweis der einverleibten Dosis günstige Bedingungen vorliegen. Die Tiere sind auch nicht zu groß, sodaß sie in toto auf Morphin verarbeitet werden können. Um an

1) Vgl. Cloëtta, Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 50 S. 453.

kleinen Versuchstieren in längeren Versuchsreihen die zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion noch vorhandenen Morphinmengen zu bestimmen, war eine Methode notwendig, welche die an kleinen Versuchstieren anwendbaren Morphinmengen noch hinreichend genau und doch rasch genug zu bestimmen gestattet. Die Taubersche Methode, die sich in den Faustschen Versuchen am Hunde bewährt hat, erschien dazu ungeeignet, das von Cloetta angewandte Verfahren bei dem, wie er angibt, eine Bestimmung 14 Tage dauert, war erst recht unanwendbar. Es war deshalb die erste Aufgabe, eine rasche und bequeme Bestimmungsmethode für kleine Mengen Morphin in Gewebsextrakten ausfindig zu machen.

Methode.

Zur Isolierung kleiner Morphinmengen aus den alkoholischen Gewebsauszügen kam mir die Beobachtung zustatten, daß aus Salzen des Morphin mit starken Säuren, wenn sie aus sehr stark verdünnten wäßrigen Lösungen bis zur neutralen oder ganz schwach alkalischen Reaktion mit Alkalien neutralisiert werden, freies Morphin leicht und quantitativ von Chloroform aufgenommen wird. Wenn man eine Lösung von 1 : 5000 salzsauren Morphins in Wasser gegen Phenolphthalein genau neutral macht und nun mit etwa 1/10 Volumen der wäßrigen Lösung Chloroform unterschichtet und mit dem Glasstab lebhaft umrührt, so beobachtet man, daß die Reaktion der wäßrigen Lösung in eine saure umschlägt. Neutralisiert man mit einigen Tropfen 1/20 Normal NaOH wieder und rührt abermals um, so verschwindet die schwach alkalische oder neutrale Reaktion von neuem usw., bis eine Grenze erreicht ist, bei der das „Ausrühren" mit Chloroform an der Reaktion nichts mehr ändert. Berechnet man nun die allmählich zugesetzte Menge N/20 Natronlauge, so ergibt es sich, daß man zur Erreichung konstanter Reaktion sovie Natronlauge verbraucht hat, als dem Säureäquivalent der in der wäßrigen Lösung enthaltenen Morphinmenge entspricht. Es zeigt sich weiter, daß die ganze angewandte Morphinmenge sich als freies Morphin im Chloroform befindet. Soweit es für die praktischen Zwecke in Betracht kommt, ist die wäßrige Lösung, besonders wenn man sie abgießt und von neuem mit Chloroform ausrührt, als morphinfrei zu betrachten. Darnach hätte man in dem Ausrühren des Morphins aus einer neutralen resp. während des Ausrührens stets neutral oder schwach basisch gehaltenen Morphinsalz-Lösung ein Mittel in der Hand, um das freie Morphin von anderen störenden Bestandteilen der Gewebsauszüge zu trennen, während die dem

Morphin entsprechende Säuremenge in der wäßrigen Lösung zurückbleibt.

Die theoretische Erklärung der geschilderten Beobachtung bietet keine Schwierigkeiten. Wir müssen uns dabei daran erinnern, daß Morphin eine schwache Base ist, deren Salze in sehr stark verdünnten Lösungen sehr weitgehend hydrolytisch dissoziiert sind. Im angewandten Wasser sind H und OH-Ionen, wenn auch nur in geringem Maße in dissoziierten Zustande vorhanden; nach neueren Versuchen ist etwa in 1 Million Liter H_2O 1 dissoziiertes Grammäquivalent enthalten. Wenn die Säure oder Base eines Salzes oder beide schwach sind, so können die dissoziierten H oder OH-Ionen eine Wirkung ausüben, die man Hydrolyse nennt. Beispielsweise enthält eine wäßrige Lösung von Cyankalium meßbare Mengen von Cyan-Ionen. Die im Wasser dissoziierten H-Ionen bilden undissoziirbare Blausäuremoleküle, da der Dissoziationscoefficient der schwachen Blausäure äußerst gering ist. Dadurch werden die H-Ionen im Wasser auf den xten Teil vermindert, während die OH-Ionen Konzentration ebenso um den xten Teil zunehmen muß. Wenn x eine gewiße Größe erreicht, so gibt sich die Anhäufung der OH-Ionen durch alkalische Reaktion zu erkennen.

Ein analoger Vorgang dürfte unsere Beobachtung an verdünnten Morphinlösungen erklären. Morphin ist eine schwache Base; wie die H-Ionen des Wassers zur Bildung nicht ionisierter schwacher Säure-Moleküle führen, so sind die OH-Ionen der schwachen Base gegenüber imstande, die Bildung von undissoziierten basischen Molekülen zu veranlassen, und wie dort die Reaktion alkalisch wird, muß sie hier sauer werden. Von diesen Verhältnissen überzeugt man sich am besten durch folgendes einfache Experiment: In ein Becherglas mit 500 ccm Wasser, das durch einige Tropfen n/20 Natronlauge gegen einen empfindlichen Indikator schwach alkalisch gemacht ist, werfe man etwa 0,3 g Morphinum hydrochloricum in Substanz. Nach dem Umrühren verschwindet die alkalische Reaktion und die Flüssigkeit reagiert deutlich sauer, resp. sie verliert einen Teil ihrer Alkaleszenz. Der Versuch beweist, daß das Morphinum hydrochloricum in sehr stark verdünnter wäßriger Lösung vollkommen hydrolytisch dissoziiert ist. Als sehr empfindlichen Indikator für den Versuch empfiehlt sich eine 1 %ige alkoholische Lösung von Phenolphthalein und Malachitgrün, im Verhältnis von 40 : 1 gemischt. Die rote Farbe der alkalischen Lösung schlägt bei saurer Reaktion sehr deutlich in eine smaragdgrüne Färbung um. Daß die Möglichkeit, das Morphin auf diese Weise in das Chloroform

überzuführen, von der hydrolytischen Dissoziation abhängt, das zeigt u. a. die folgende Tabelle, aus der hervorgeht, daß die Ausrührung nur aus sehr verdünnten wäßrigen Lösungen gelingt und erst von der Verdünnung von 1 : 4500 (0,0225 %ige Lösung) an, vollständig wird.

Tabelle 1.

Resultate der Morphintitration bei verschiedenen Verdünnungsgraden.

Versuch mit Morphinum hydrochlorium.

Angewandte Morphinsalzmenge in mg Morphin pur.	Verdünnung mit Wasser	Wiedergefundene Morphinmenge in mg berechnet aus der neutralisierten freigewordenen Säurenmenge	Wiedergefundene Morphinmenge in Prozenten der angewandten Menge
20 mg	1 : 400	1,1 mg	5,5 Proz.
20 =	1 : 1450	4,7 =	23,5 =
20 =	1 : 2450	11,5 =	57,5 =
20 =	1 : 3500	17,5 =	87,5 =
20 =	1 : 4500	20,0 =	100,0 =
20 =	1 : 5500	20,0 =	100,0 =
20 =	1 : 6500	20,0 =	100,0 =

Die zum Ausrühren angewandte $CHCl_3$-Menge betrug in diesem Versuch 200 ccm

Die zum Ausrühren angewandte $CHCl_3$ Menge betrug in diesem Versuch 200 ccm.

Die vollständige hydrolytische Dissoziation des Morphinsalzes in sehr stark verdünnten Lösungen bei annähernd neutraler Reaktion erklärt uns somit die Möglichkeit, die freie Base durch Ausrühren quantitativ ins Chloroform überzuführen, während die dem übergegangenen Morphin entsprechende Säuremenge in der wäßrigen Lösung zurückbleibt. An die Stelle des Chloroforms können auch andere Lösungsmittel des Morphins treten, die sich mit H_2O nicht mischen. Man wählte Chloroform, weil es spezifisch schwerer als H_2O unten stehend, in bequemerer Weise gestattet, die wäßrige Flüssigkeit zu neutralisieren; außerdem verhindert das darüber stehende Wasser die Verdunstung des leicht flüchtigen Körpers $CHCl_3$. Zur Bestimmung des Morphins in reinen Morphinlösungen kann man folgendermaßen verfahren: man verdünnt sehr stark mit Wasser, (Verdünnungsgrade s. oben), neutralisiert nach Zusatz eines geeigneten Indikators (s. oben) mit Natronlauge unterschichtet mit etwa 1/10 Volum der wäßrigen Flüssigkeit $CHCl_3$ und setzt solange verdünnte Natronlauge hinzu, bis die Reaktion der wäßrigen Flüssigkeit nicht mehr von neuem in sauer umschlägt, sondern eben schwach alkalisch bleibt. Es entsprechen dann 1 ccm N-/20. Natronlauge, die bei der allmählichen Neutralisation nach

Chloroformzusatz verbraucht wurden, je 0,0137 g Morphinum purum. Ueber die Genauigkeit der Bestimmung gibt folgende Tabelle 2 Auskunft:

Tabelle 2.

Titration des Morphins in reinen Lösungen nach den beiden Verfahren.

Angewandt Morph. mur.		Gefundene Werte: 1 Durch Titration des freigewordenen Säurewertes in ccm $\frac{n}{10}$ Na OH ausgedr. Morphinmenge in mg		2 Durch Titration des nach Verdunsten des abgehobenen Chloroforms zurückgebliebenen basischen Morphins nach Gordin (vgl. Text)		Differenz zwischen angewandter Substanz und gefundenem Mo. in mg bei 1	Differenz zwischen angewandter Substanz und gefundenem Mo. in mg bei 2
Versuchsnummer	Angewandte Menge Morph. pur. in Milligr.	ccm $\frac{n}{10}$ NaOH	Mg Morph. purum	ccm $\frac{n}{10}$ NaOH	Mg Morph. purum	1	2
1	30,0	1,10	30.1	1,11	30,4	+ 0,1	+ 0,4
2	30,0	1,11	30.4	1,11	30,4	+ 0,4	+ 0,4
3	30,0	1,09	29 9	1,12	30,7	— 0,1	+ 0,7
4	30,0	1,08	29.6	1,10	30,1	— 0,4	+ 0,1
5	33,3	1,21	33.15	1,20	32,9	— 0,15	— 0,4
6	30,0	1,10	30.1	1,07	29,3	+ 0,1	— 0,7
7	100,0	8,71	101.7	3,78	103,6	+ 1,7	+ 3,6
8	100,0	3,64	99.7	3,63	99,5	— 0,3	— 0,5
9	100,0	3,70	101.4	3,69	101,1	+ 1,4	+ 1.1
10	100,0	3,68	100.8	3,68	100.8	+ 0,8	+ 0,8

Aus der Tabelle ersieht man ferner, daß bei diesem Verfahren die angewandte Menge Morphins als Morphinum purum quantitativ in das Chloroform übergegangen ist. Nach beendigter Titration wurde das Chloroform im Scheidetrichter unter Nachspülen mit Chloroform quantitativ von der wäßrigen Lösung abgetrennt, das Chloroform auf dem Wasserbade verjagt und der Basenwert des zurückgebliebenen Morphins nach Gordin [1] titriert. Es war nun zu versuchen, ob die soeben geschilderte für reine Morphinlösungen erprobte Methode auch an morphinhaltigen enteiweißten Organextrakten brauchbare Werte gab. Es war nun von vornherein nicht zu erwarten, daß die Morphinbestimmungen durch die freigewordene Säuremenge, wie wir sie soeben schilderten, in Gewebsextrakten durchführbar wäre. Dazu ist die Zusammensetzung der Extrakte eine zu komplizierte. Tatsächlich zeigt sich, daß auch morphinfreie enteiweißte Organextrakte bei der Ausrührung mit Chloroform nicht unerhebliche

[1] Gordin, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1899 S. 2871.

Säuremengen frei werden lassen. Dabei kann man beobachten, daß in $CHCl_3$ unlösliche Substanzen organischer Natur in geringer Menge ausfallen. Hingegen war durch das geschilderte Verfahren die Möglichkeit geboten, das Morphin aus den Organextrakten in bequemer Weise in Chloroform überzuführen und dadurch isoliert zur Titration zu bringen. Wir sind also folgendermaßen vorgegangen:

Das auf Morphin zu prüfende tierische Gewebe (feste Gewebe werden in der Wurstmaschine zerkleinert) Flüssigkeit oder Exkret (Flüssigkeiten werden vor der Weiterbehandlung auf dem Wasserbade eingetrocknet) versetzen wir mit der 5—6fachen Menge absoluten Alkohols und lassen es 24 Stunden oder beliebig viel länger stehen. Der Alkohol wird unter öfterem Nachwaschen abgesaugt, auf dem Wasserbade verjagt, der Rückstand in ca. 500 ccm Wasser aufgenommen, dann noch eine Essigsäurehitzecoagulation unter NaCl-Zusatz vorgenommen, wodurch vollkommene Enteiweißung erreicht wird; außerdem wird durch den Essigsäurezusatz sämtliches, etwa in freiem Zustande in Lösung befindliche Morphin an Säure gebunden. Nach dem Erkalten bringen wir auf ein bestimmtes Volum etwa 1000 ccm, entfernen das coagulierte Eiweiß durch Filtrieren und verwenden einen aliquoden Teil des Filtrats zur Isolierung des Morphins. Zur Ausrührung des Morphins mittels Chloroform wird ein empfindlicher Indikator zugesetzt, Phenolphthalein oder Lakmus haben sich unter den von mir untersuchten Farbstoffen als geeignet erwiesen. Malachitgrün, Cochenille und Methylorange sowie Lakmoid sind ungeeignet. Am besten hat sich die von mir schon oben erwähnte Mischung von 1prozentiger alkoholischer Lösung von Phenolphthalein und Malachitgrün im Verhältnis 40 : 1 gut bewährt. Die bleibende saure Reaktion nach dem Verschwinden der Rotfärbung mit Phenolphthalein zeigt sich dann nicht durch Farbloswerden an, sondern der grüne Ton des Malachitgrüns tritt deutlich hervor. Bei starker Verdünnung zeigt die neutrale Reaktion einen indigoähnlichen Farbenton an, es empfiehlt sich etwa 5 Tropfen des Indikators hinzuzufügen. Die in dieser Arbeit angeführten Bestimmungen wurden übrigens mit Phenolphthalein (1 Proz. alkoholisch) ausgeführt. Der neu angegebene Indikator, der in den zuletzt ausgeführten Versuchen zur Anwendung kam, hat den Vorteil, daß die sonst gelbliche Färbung der Organextrakte weniger störend ist. Nachdem in der oben angegebenen Weise durch allmählichen Zusatz verdünnter Natronlauge der Punkt erreicht ist, an dem keine neue Säure durch Ausrühren mehr frei wird, wird das $CHCl_3$ im Scheidetrichter von der wäßrigen Lösung ab-

getrennt, filtriert und nach dem Verdunsten des Chloroforms im Rückstande das Morphin nach der Gordinschen Methode (oben zit.) titrirt. Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß auch mit anderen Alkaloiden, so mit Strychnin, Atropin, Cocain, Coffein angestellte Versuche die Brauchbarkeit der Methode des Ausrührens mit Chloroform aus sehr verdünnten wäßrigen Lösungen gezeigt hat.

Immunisierungsversuche an Ratten.

Als Versuchstier wurde, wie schon erwähnt, die weiße Ratte gewählt. Die Tiere wurden bestimmte Zeit nach der Injektion mit Chloroform getötet und die Körper mit der Wurstmaschine zerkleinert. Es sei erwähnt, daß das ganze Tier vor dem Zerkleinern stets genau gewogen wurde; das Gehäcksel wurde wiederum gewogen und die 2—8 g Rattenkörper betragenden Gewichtsverluste bei der endgültigen Berechnung der Gesamtmorphinmenge in Berücksichtigung gezogen. Die Ratten vertragen relativ hohe Dosen von Morphin, etwa pro Kilo 10 mal so viel als der Hund, 100 mal pro Kilo soviel als der Mensch. Ich benutzte stets Tiere derselben Rasse. Tiere mittlerer Größe von etwa 100 g ertragen relativ mehr Morphin als die ganz kleinen von 50 g und mehr als die sehr großen bis zu 300 g. Zu hohe Außentemperatur schwächt ihre Resistenz etwas ab.

Die Tiere wurden 3 Tage vor Versuch auf gleiche Kost gesetzt. Das Morphin wurde in salzsaurer Lösung, die genau 3 Proz. Morphinum purum enthielt, unter die Rückenhaut eingespritzt. Sehr wenig wirksame Dosen sind 5 mg Morphinum purum pro 100 g Ratte; dabei findet sich als einziges Symptom, außer dem etwas soporösen Zustand, ein merkwürdiger tonischer Erregungszustand der Schwanzmuskulatur, auf den ich sogleich nochmals eingehen werde. Schwere Vergiftungserscheinungen rufen Gaben von 15 mg pro 100 g Ratte ab hervor. Ein Beispiel soll die Erscheinungen illustrieren.

Versuch: Ratte, sehr lebhaftes Tier, Gewicht: 138 g erhält um 12 Uhr 20 Min. 60 mg Morphinum purum subkutan, d. i. 43,5 mg pro 100 g Ratte.

12 Uhr 25 Min. Ratte sitzt ruhig in ihrem Glas, den Kopf nahe am Boden, läßt sich ruhig am Schwanz in die Höhe heben, ohne Beißversuche. Der Schwanz wird sonderbar steif gehalten, es besteht eine tonische Kontraktion der Schwanzmuskulatur. — Die Lebendigkeit verliert sich zuerst, dann die Eigenwilligkeit. Die Impulse zu spontanen Bewegungen fehlen; obwohl Bewegungsfähigkeit vorhanden ist, läuft das frei auf den Tisch gesetzte Tier nicht fort.

12 Uhr 35 Min. Cornealreflex fehlt.

12 Uhr 40 Min. Nach und nach sind leichte Störungen der Coordination aufgetreten. Das Sitzen auf der Unterlage hat gewisse Defekte

erlitten, aus der Rückenlage kehrt das Tier langsam und unbeholfen zurück. Beginnende Katalepsie. Pupillen eng. Lidspalte maximal erweitert. Exophthalmus.

12 Uhr 48 Min. Ausgesprochene Katalepsie.

Man kann demnach sagen: Im Anfang der Morphinvergiftung ist die Reflexerregbarkeit herabgesetzt, es schwinden zunächst die Reflexe der Hirnnerven, wie z. B. der Cornealreflex — Dagegen macht sich eine halbe Stunde später beim Versuchstier gesteigerte Reflexerregbarkeit bemerkbar.

1 Uhr 20 Min. Beim Klopfen an das Glas zuckt das Tier stark zusammen. Cornealreflex fehlt noch. 25 Minuten später um

1 Uhr 45 Min. ist der Cornealreflex wiedergekehrt. Beim Auslösen desselben bekommt das Tier starke Zuckungen, dann einen Krampfanfall, nach diesem ist das Tier eine Zeit lang Reizen nicht zugänglich.

2 Uhr 1 Min. Spontane Krampfanfälle, die sich beim Aufsetzen auf den Tisch wiederholen. Es sind heftige Anfälle von klonischen Krämpfen.

3 Uhr 30 Min. Beim Klopfen an das Glas klonische Zuckungen.

5 Uhr. Es werden 2 Anfälle von heftigen klonischen Krämpfen beobachtet der 4 Extremitäten und der Kaumuskulatur, Zittern und Zappeln. Vor dem Ausbruch der Krämpfe ist das Tier ruhig, alle Muskeln sind gespannt, das ganze Tier zeigt feinschlägiges Zittern.

5 Uhr 33 Min. Tod im spontanen Krampf.

Wie sonst in der akuten Morphin-Vergiftung bei anderen Tierarten [1]) erlischt somit auch bei der Ratte die Funktion der einzelnen Hirnteile nacheinander, vom Großhirn beginnend. Im ersten Stadium verschwinden die Reflexe, zunächst die der Gehirnnerven (Cornealreflex!). Wie beim Frosch sehen wir ein zweites Stadium, das der gesteigerten Reflexerregbarkeit, auftreten. Die während des Lähmungsstadiums abgeschwächten Reflexe kehren dann allmählich wieder und sind beträchtlich über die Norm hinaus gesteigert. Die Reflexe kehren in der umgekehrten Reihenfolge, in der sie erloschen sind, wieder. Endlich kommt es zu spontanen klonischen Krämpfen. Tritt Erholung ein, so gleichen sich die zuerst aufgetretenen Störungen am spätesten aus. Die Vergiftungserscheinungen sind nicht immer so typisch wie in dem angeführten Versuch. Es kommen je nach der Dosis, sowie nach individueller Empfänglichkeit alle Stadien, von der tonischen Kontraktion der Schwanzmuskulatur bis zu dem soeben geschilderten Symptomenkomplex vor, auch ist die Dauer der verschiedenen Stadien variabel. Der anfängliche soporöse Zustand sowie das folgende Erregungsstadium sind jedoch schon nach 15 mg pro 100 g Ratte immer ausgeprägt.

In allen schweren akuten Vergiftungen fehlen Harn und faeces, die stopfende Wirkung des Morphins macht sich auch bei der Ratte bemerkbar.

1) Vergl. Kunkel, Handbuch der Toxikologie.

Die mittlere letal wirkende Dosis bei nicht gewöhnten Tieren ist nach meinen Versuchen auf 40 mg pro 100 g Ratte anzusehen. Absolut tödlich wirken 60 mg Morphinum purum, was aus folgender Tabelle zu ersehen ist:

Tabelle 3.

Einmal injizierte Morphindosis angegeben in mg Morph. pur. pro 100 g Ratte	Zahl der infolge dieser Injektionen gestorbenen Ratten	Zahl der überlebenden Tiere
5 bis 20 mg	24 Ratten	39 Ratten
21 = 30 =	19 =	13 =
31 = 40 =	9 =	3 =
41 = 50 =	11 =	1 =
51 = 60 =	10 =	keine
61 = 70 =	10 =	keine
71 = 83 =	2 =	keine

Oft gehen die Tiere besonders nach hohen Dosen noch zu Grunde, auch wenn sie das Erregungsstadium schon überstanden haben. Nachträglich stockt dann die Respiration, während das Herz noch schlägt, und durch künstliche Atmung konnte der Tod in einigen Fällen vermieden werden, wobei rhythmische Kompressionen des Thorax mit dem Daumen Ein- und Ausatmung bewirkten. Die absolut letale Dosis wurde deshalb so viel höher als die mittlere letale Dosis angenommen, weil in einem Falle von 12 Versuchen eine Ratte mit 50 mg pro 100 g Ratte noch am Leben blieb.

Die Ratte gehört zu den Versuchstieren, die man relativ leicht an große Morphingaben gewöhnen kann, Ich bezeichne eine Ratte als morphinimmun, wenn sie nach Immunisierung mehr als die von mir als absolut letal ermittelte Dosis von 60 mg pro 100 g Ratte erträgt, ohne zu sterben, ja ohne bemerkenswerte Erscheinungen der akuten Morphinvergiftung zu zeigen. Ein klassischer Beweis für die Tatsache, daß eine Ratte immun ist, ist gegeben, wenn die immunisierten Tiere, was oft vorkommt, etwa eine halbe oder 1 Stunde post injectionem in normaler Weise fressen, zu einer Zeit nach der Vergiftung, nach der andre mit derselben Dosis behandelte nicht gewöhnte Tiere schwerste Vergiftungserscheinungen zeigen. Bisweilen kommt es vor, daß Immunratten nach der Injektion ab und zu mit Pausen schwache Zuckungen des Kopfes nach oben zeigen. Daß bei der Immunisierung die Individualität der Tiere eine große Rolle spielt, liegt auf der Hand. Im allgemeinen gewöhnt sich die Ratte leicht an das Morphin. In der kurzen Zeit von 11 Tagen kann man von 14 mg Anfangsdosis pro 100 g Ratte auf 60 mg pro 100 steigen. Als einzige Schädigung tritt

dabei eine Abnahme des Körpergewichts von etwa 10—20 Proz. ein, bedingt durch die in den ersten Tagen herabgesetzte Freßlust. (Bei der Immunisierung ist es zweckmäßig, die Injektionen des abends vorzunehmen, damit es den bei Tage fressenden zahmen Ratten ermöglicht ist, sich in möglichst bestem Ernährungszustand zu halten. Die Zeit nach der Injektion, während der die Freßlust häuptsächlich herabgesetzt ist, fällt dann in die Nacht).

Während der Immunisierung wird der Organismus der stopfenden Wirkung des Morphins gegenüber weniger empfindlich. Nach wenigen Tagen treten Harn und faeces wieder regelmäßig auf. Ich lasse nun einen Immunisierungsversuch als Beispiel folgen.

Immunisierungsversuch:
Ratte, sehr lebhaft, Injektion des Mo in salzsaurer Lösung unter die Rückenhaut.

Tag	Stunde	Injizierte Menge Mo. pur.	Bem.
12. August 1907	6 Uhr abends	27,0 mg	Bewirkt oben geschilderten Zustand, am nächsten Morgen erholt
13. = =	7 = =	27,0 =	Dasselbe etwas schwächer
14. = =	6 Uhr 15 Min. abds.	30,0 =	
15. = =	5 = 25 = =	33,0 =	
16. = =	4 = 30 = =	36,0 =	
17. = =	5 = 30 = =	39,0 =	
18. = =	6 Uhr abends	42,0 =	Symptome nur ganz schwach bemerkbar, 10 Uhr abends erholt
19. = =	6 = =	45,0 =	
20. = =	6 = =	48,0 =	Kurze Zeit nach Injektion etwas soporös
21. = =	6 = =	51,0 =	Keine Symptome
22. = =	6 = =	54,0 =	Keine Wirkung, um 6 Uhr 30 Min frißt das Tier ein Stück Brot

Das Tier wurde am 23. August 6 Uhr abends getötet und chemisch auf seinen Gehalt an Morphin untersucht (cf. weiter unten).

Das Gewicht des Tieres sank während des Versuches von 88 g auf 76 g herab.

Auf 100 gr Ratte beträgt in diesem Versuch:

die Anfangsdosis 30,7 mg
die Enddosis 71,1 mg.

Bei lange dauernder Morphinbehandlung wird die Haut der Tiere spröde, trocken und verliert den allgemeinen Turgor. Es ist ratsam, bei einer niedrigen Dosis von ca. 15 mg Morphin pur. pro 100 g Ratte die Immunisierung anzufangen, da die Gewöhnung in den

ersten Tagen sehr schwierig ist. Es gehen nach der 1. bis 4. Injektion ungefähr 50 Proz. von den Tieren zugrunde, später dann noch 15 Proz.

Steigt man mit den einzelnen Dosen zu rasch an, so treten Erscheinungen der akuten Vergiftung auf.

Die von Immunratten höchst ertragene Dosis übersteigt die bei nicht vorbehandelten Tieren von mir als absolut letal festgestellte Menge nicht sehr beträchtlich. Bei etwa 80 mg pro 100 g Ratte verenden die Immunratten meist plötzlich, ohne Symptome zu zeigen.

In meinem Versuchsplan war die Aufgabe gegeben, die von mir gewählten kleinen Versuchstiere (Ratten) in toto zu extrahieren und die im Rattenkörper befindliche Morphinmenge in Extrakt zu bestimmen. Weitere Versuche ergaben vorerst, daß morphinfreie Rattenkörper bei dem von mir angewandten Verfahren nur so minimale Werte nach Gordin liefern, daß wir davon absehen können. (Tab. 4.)

Weitere Versuche, in denen ich den Ratten Morphindosen von 10,0 cg pro 100 g Ratte injizierte, die Tiere unmittelbar darauf tötete und prüfte, wieviel von dem injizierten Morphin sich in dem Extrakt mit dem geschilderten Verfahren wiederfinden konnte, zeigen, daß die Methode befriedigende Resultate gibt.

Ich stelle die Versuche in der Tabelle 5 zusammen. Wir sehen, daß die Fehlergrenzen sehr gering sind.

Tabelle 4.

Menge des morphinfreien Rattenkörpers in Gramm nach dem Zerkleinern in der Wurstmaschine	Ergebnis der Morphinbestimmung nach der angegebenen Methode in ccm $\frac{n}{20}$ NaOH	Die vorigen ccm $\frac{n}{20}$ NaOH als mg Morphin pur. berechnet
1. 50 g Ratte	+ 0,10 ccm $\frac{n}{20}$ NaOH	+ 1,4 mg
2. 50 " "	+ 0,09 " " "	+ 1,2 "
3. 50 " "	+ 0,03 " " "	+ 0,4 "
4. 50 " "	+ 0,06 " " "	+ 0,8 "
5. 50 " "	+ 0,02 " " "	+ 0,3 "

Tabelle 5.

Menge der Rattenkörper in g	Vorher zugegebene Morphinmenge in mg Morp. pur.	Wiedergefundene Morphinmenge in mg Morph. pur. (Nach der angegebenen Methode)	Abweichungen in mg Morph. pur.
1. 50 g Ratte	49,7 mg	48,0 mg	— 1,7 mg
2. 50 " "	50,7 "	50,9 "	+ 0,2 "
3. 50 " "	50,1 "	49,2 "	— 0,9 "
4. 50 " "	50,9 "	49,1 "	— 1,8 "
5. 50 " "	49,1 "	51,3 "	+ 2,2 "

Es war nun die Aufgabe gegeben, das Verhalten des Morphins im Organismus immunisierter Tiere mit dem Verhalten bei der nicht gewöhnten Ratte zu vergleichen. Das Faustsche Phänomen der gesteigerten Zerstörbarkeit des Morphins in dem morphingewöhnten Organismus ließ sich auch an der Ratte nachweisen, doch stellen sich diesem Nachweis an der Ratte gewisse Hindernisse entgegen. Am Hunde konnte Faust feststellen, daß bei fortgesetzter Einführung immer weniger Morphin in den Ausscheidungen erscheint. An der Ratte tritt aber die stopfende Wirkung und die Harnverhaltung so sehr in den Vordergrund, daß die nicht vorbehandelte Ratte während der Dauer der prägnanten akuten Morphinvergiftung keinen Kot ausscheidet. Doch konnte durch Bestimmung des im ganzen Organismus, bestimmte Zeit nach der Vergiftung zurückgebliebenen Morphins an nicht vorbehandelten und immunisierten Tieren der Nachweis erbracht werden, daß die Immunratten das Morphin tatsächlich rascher zerstören, als die nicht vorbehandelten Tiere. Aber auch die Immunratten brauchen einige Stunden, um die gleichen Dosen zu zerstören, z. B. waren in einem Versuche an einer Immunratte von 87 g (Dauer der Immunisierung 15 Tage) mit 57,0 mg Morphin pur. Enddosis, d. i. 65,5 mg pro 100 g Ratte im Verlaufe von 4½ Stunden 90,17 Proz. Morphin pur. zerstört worden. Die folgende Tabelle wird nun weiteres berichten.

Tabelle 6.

Immunratten, 13 Tage lang immunisiert, Anfangsgabe 6,0 mg pro 100 g Ratte **eine** Stunde nach der letzten Injektion getötet und nach dem angegebenen Verfahren verarbeitet.

	Endgewicht der immunis. Tiere in g	Letzte Dosis in mg Morph. pur.	Letzte Dosis in mg Morph. pur. pro 100 g Ratte	Wiedergefundene Menge in mg Morph. pur.		Zerstörte Menge Morph. pur in Prozenten der eingeführt. Dosis
				in toto	pro 100 g Ratte	
1	102 g	72,0 mg M. p.	71,6 mg M. p.	52.4 mg	51,4 mg	27,23 Proz.
2	96 =	72,0 = = =	75,0 = = =	60,9 =	63,4 =	16,81 =
3	109 =	72,0 = = =	66.0 = = =	53,7 =	49,3 =	25,42 =
4	86 =	72,0 = = =	83,7 = = =	37,2 =	43,3 =	48,34 =
5	94 =	72,0 = = =	74,2 = = =	58,8 =	60,6 =	19,73 =
6	84 =	72,0 = = =	85,7 = = =	47,8 =	56,9 =	33,61 =

Zum Vergleich führen wir nun eine Tabelle an, die zeigt, wieviel nicht immunisierte Ratten von hohen Morphindosen zu zerstören vermögen.

Tabelle 7.

	Gewicht der nicht gewöhnten Ratte in g	Einmalige Dosis von Morphin in mg Morph. pur.	Dosis in mg Morph. pur pro 100 g Ratte	Zeit in Stunden zwischen Injektion und erfolgtem Tod	Menge Morph. pur. in mg gefunden	Dasselbe pro 100 g Ratte in mg Morph. pur.	Zerstörte Morphinmenge in Prozenten der eingeführten Dosis
1	105 g	60,0 mg	57,1 mg	1 Std. 20 Min.	56,5 mg	53,8 mg	5,84 Proz.
2	70 =	50,0 =	71,4 =	2 = 05 =	44,3 =	63,3 =	11,34 =
3	61 =	30,0 =	49,2 =	2 = 43 =	21,7 =	35,8 =	27,67 =
4	102 =	50,0 =	49,0 =	4 = 30 =	38,8 =	38,0 =	22,40 =
5	138 =	60,0 =	43,5 =	5 = 13 =	35,2 =	45,4 =	41,33 =
6	111 =	50,0 =	45,0 =	6 = 54 =	30,9 =	27,8 =	39,82 =

Aus der Tabelle 7 ist ersichtlich, daß z. B. von der eingeführten Dosis in den ersten 2 Stunden ca. 12 Proz. zerstört werden und bei der fortschreitenden Zerstörung in 6 Stunden bis 40 Proz. des eingeführten Morphins verschwinden. Vergleichen wir damit die Immunratten in der Tab. 6, so ergibt sich, daß diese in der viel kürzeren Zeit von einer Stunde von der größeren Dosis von 72,0 mg pro 100 g Ratte imstande sind, 17—48 Proz. zu zerstören (Vers. 1—6). In den meisten der hier angeführten Versuche fehlten Ausscheidungen durch Harn und Kot während der Stunden nach der Injektion vollständig; waren solche vorhanden, so wurden Harn und Kot mitverarbeitet. Dies gilt für alle Versuche der Arbeit.

Es ergibt sich also, daß die immunisierten Ratten das Morphin in der Tat rascher zu zerstören vermögen als normale. Als eine weitere Bestätigung der von Faust am Hunde erhobenen Befunde kann es gelten, daß die Faeces von Immunratten auch bei der qualitativen Prüfung auf Morphin mit Fröhdes Reagenz sich als morphinfrei erwiesen. Den Kot von Neuratten konnte ich damit nicht vergleichen, da die sichere stopfende Wirkung des Morphins dies vereitelte. Neben dem Fröhde Reagenz wurde auch Marquis-Reagenz[1]) angewandt. Aus dem Versuch geht demnach hervor, daß bei der Ratte wie beim Hunde mit der Gewöhnung an das Morphin auch eine gesteigerte Fähigkeit zur Zerstörung des Giftes Hand in Hand geht. Um nun die eingangs aufgeworfene Frage zu beantworten, ob die gesteigerte Fähigkeit, das Morphin zu zerstören, als einzige Ursache für die Unempfindlichkeit der Immuntiere anzusehen ist, untersuchte ich, wie aus der Tabelle 6 hervorgeht, welche Menge von Morphin sich zu derjenigen Zeit in dem Körper der Immunratte noch findet, in

1) Marquis, Koberts Arbeiten aus dem pharm. Institut zu Dorpat, Bd. XIV S. 130.

der bei dem nicht vorbehandelten Tier der Höhepunkt der Vergiftungserscheinungen zu erwarten wäre. Diese Zeit liegt zwischen 1/2 und 1 1/2 Stunden nach der Injektion. Die in der Tabelle 6 angeführten Versuche zeigen, daß bei dem an Morphin gewöhnten Tiere eine Stunde nach der Giftzufuhr noch eine so große Menge des Giftes unzerstört geblieben ist, daß nicht vorbehandelte Tiere an derselben schwer erkranken würden.

Es finden sich in den Versuchen der Tab. 6 eine Stunde nach der Injektion noch 43,3 bis 63,4 mg Morphin pur. vor. Dies sind Mengen, die die mittlere letale Dosis von 4 cg pro 100 g Ratte (vgl. oben) stets übersteigen, ja in Nr. 5 und 6 sogar größer sind, als die absolut letale Morphinmenge (6 cg vgl. oben). Daraus muß geschlossen werden, daß auch unabhängig von der gesteigerten Fähigkeit der Morphinzerstörung eine celluläre Unempfindlichkeit gegen das Morphin besteht.

Gegen diesen Schluß ist noch der Einwand möglich, daß bei der Immunratte zwar eine Stunde nach der Injektion noch eine für nichtvorbehandelte Tiere letale Morphindosis im gesamten Körper enthalten sein könnte, daß sie sich aber in einer anderen Verteilung als bei nicht vorbehandelten findet. Die Fähigkeit zur Morphinzerstörung der könnte in den verschiedenen Geweben des Körpers in verschiedenem Maße zugenommen haben. Wenn nun das Zentralnervensystem diese Fähigkeit in besonders hohem Grade erlangt hätte, so könnte im Gesamtorganismus noch eine sonst letale Dosis vorhanden sein, ohne daß sich eine Giftwirkung geltend machen müßte. Infolge einer besonders ausgiebigen Zerstörung im Zentralnervensystem könnte es dann nicht zu einer ausreichenden Konzentration im giftempfindlichen Organe kommen. Dieser Einwand, daß die Fähigkeit zur Morphinzerstörung im Nervensystem ganz besonders zugenommen habe und daß das Nervensystem der immunisierten Tiere das Morphin so rasch zerstört, daß auch unmittelbar nach der Injektion keine genügende Morphinmenge auf das giftempfindliche Organ einwirken kann, mußte umsomehr geprüft werden, als Cloëtta[1]) ein Zerstörungsvermögen des Gehirns für Morphin und die Steigerung desselben bei der Gewöhnung behauptet hat. Ich habe zur Prüfung des Einwandes die Versuche von Cloëtta wiederholt, soweit sie sich auf den Vergleich der Morphinzerstörung durch das Gehirn normaler und immunisierter Tiere in vitro beziehen. Cloëtta hat das Gehirn frisch getöteter Tiere fein zermahlen, mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und

1) Cloëtta, a. a. O.

mit etwa 0,1 g Morph. hydrochlor. unter Umschüttelung 3—4 Stunden lang bei 39° unter einem Sauerstoffstrom gehalten. Bei Anwendung normalen Gehirns fand er 34 und 44 Proz. der zugesetzten Morphinmenge nicht wieder und schloß daraus, daß eine oxydative Zersetzung des Morphins unter den genannten Bedingungen durch Gehirnsubstanz auch extra corpus stattfindet. Der gleiche Versuch mit dem Gehirn monatelang vorbehandelter Kaninchen ergab ihm eine viel bedeutendere Abnahme. In dem einen der beiden angeführten Versuche (S. 479) verschwanden innerhalb 4 Stunden bei Sauerstoffdurchleitung und 39° C 71 Proz., in anderem Falle sogar 100 Proz. des zugesetzten Giftes, in Anbetracht der Kleinheit des Kaninchengehirns ein ganz enormes Zerstörungsvermögen.

Ich überzeugte mich zunächst aus methodischen Gründen, daß reines Morphin in physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerscher Lösung bei 37,5° C. unter beständiger Sauerstoffdurchleitung im Ostwaldschen Wasserbade innerhalb 4 Stunden nicht abnimmt. Ich führe die betr. Versuche zugleich als methodische Belege für meine Methode auf. (Tab. 8).

Tabelle 8.

Reine Lösungen von Morphin hydrochl. in physiologischer Kochsalzlösung (4 u. 5) resp. Ringerscher Lösung (1, 2 u. 3) 4 Stunden lang bei 37,5° C im Ostwaldschen Thermostaten unter beständiger Sauerstoff-Durchleitung belassen. Darnach das Mo. nach Gordin wieder bestimmt.

	Angewandte Menge Morphin in gr Morph. pur.	Zugesetzte Ringer- resp. physiolog. Kochsalzlösung	Wiedergefundene Morphinmenge in gr Morph. pur.
1	0,1059 g	200 ccm Ringer-Lösungen	0,1019 g Morph. pur.
2	0,0490 =	200 = = =	0,0482 = = =
3	0,0460 =	200 = = =	0,0438 = = =
4	0,1049 =	200 ccm physiol. Kochsalzlg.	0,0975 = = =
5	0,0751 =	200 = = =	0,0740 = = =

Bei den entsprechenden Gehirnversuchen hielt ich mich möglichst an die von Cloetta eingehaltenen Versuchsbedingungen. Das zerkleinerte Gehirn wurde in physiologische Kochsalzlösung von 37,5° im Ostwaldschen Wasserbade 4 Stunden lang auf der betreffenden Temperatur gehalten, unter Sauerstoffdurchleitung nach vorherigem Morphinzusatz. Nach Ablauf dieser Zeit wurde nach der oben geschilderten Methode das Morphin bestimmt. (Tab. 9.)

Ich konnte demnach unter den von Cloetta angegebenen Bedingungen keinerlei Zerstörung des Morphins durch die Gehirnsubstanz normaler Tiere extra corpus nachweisen, weder bei der Anwendung von 20 Gramm Hundegehirn, noch vom Kaninchengehirn,

dessen sich auch Cloetta bediente, noch bei Rattengehirn, das mich zur Kritik meiner eigenen Versuche besonders interessieren mußte.

Tabelle 9.

	Gehirngewicht in Gramm	Tierart	Zugesetzte Morphinmenge in g Morph. pur.	Wiedergefundene Morphinmenge in g Morph. pur.
1	4 g Gehirn	Kaninchen	0,0460 g	0,0482 g
2	4 = =	=	0,0940 =	0,0943 =
3	20 = =	Hund	0,0491 =	0,0449 =
4	1,2 = =	Ratte	0,0460 =	0,0450 =
5	1,0 = =	=	0,0460 =	0,0448 =

Bevor ich die gleichen Versuche mit dem Gehirne immunisierter Ratten anstellte, mußte geprüft werden, ob bei der Tötung der Tiere nach einer gewissen Zeit nach der letzten Injektion sich noch Reste der letzten Giftdosis im Gehirn immunisierter Ratten finden. Es zeigte sich, daß 17 Stunden nach der letzten Dosis, die einer 13 Tage lang vorbereiteten Ratte von 118 g Körpergewicht in Höhe von 72 mg d. i. 61 mg pro 100 g Ratte injiziert worden war, überhaupt in dem ganzen Rattenkörper, der in toto auf Morphin geprüft wurde, nichts von dem Alkaloid mehr nachzuweisen war. Die eine Hälfte des Extrakts ergab bei dem quantitativen Verfahren 0 mg Morphin, und in der anderen Hälfte ließ sich auch qualitativ mittels Fröhde-Reagenz kein Morphin im Extrakt nachweisen. Das Gehirn von drei anderen Ratten derselben Serie wurde gleichzeitig mit dem Rückenmark nach der Tötung der Tiere in gleicher Weise wie in den früheren Versuchen 4 Stunden lang bei Sauerstoffdurchleitung im Ostwaldschen Thermostaten belassen. Das Resultat ist aus der folgenden Tabelle 10 ersichtlich.

Tabelle 10.

	Gesamtgewicht von Hirn und Rückenmark der Immunratten in Gramm	Angewandte Menge Morph. pur. in g	Wiedergefundene Menge Morphin pur. in g
1	1,2 g	0,0460 g	0,0428 g
2	1,1 =	0,0571 =	0,0570 =
3	1,3 =	0,0460 =	0,0455 =

Man könnte dagegen einwenden, daß das Gewicht des Rattengehirns ein zu kleines sei, um eine nachweisbare Morphinzerstörung extra corpus erwarten zu können. Da aber der Versuch nur angestellt wurde, um zu prüfen, ob man aus dem Verhalten des Gehirns immunisierter Tiere außerhalb des Organismus auf eine gesteigerte Morphinzerstörung im Nervensystem schließen könne, wie

dies Cloëtta getan hat, so scheint uns die Kleinheit des angewandten Gehirns die Verwertbarkeit der Versuche nicht zu beeinträchtigen. Wäre eine gesteigerte Morphinzerstörung in dem Gehirn der Immuntiere, die sich extra corpus hätte nachweisen lassen, die Ursache der cellulären Immunität, so müßte sie auch bei dem kleinen Gehirngewicht der Ratte hervortreten, da der Rattenkörper pro Kilo ca. 10 mal mehr Morphin als der Hund und pro Kilo ca. 100 mal mehr als der Mensch erträgt und dem Rattengehirn demnach ein entsprechend hohes Zerstörungsvermögen zugeschrieben werden müßte. Inwieweit die celluläre Imunität d. h. die Unempfindlichkeit des Nervensystems immunisierter Tiere gegenüber Morphin auf einer in diesem Organ sich abspielenden rascher Zerstörung des Giftes beruht, die wir nicht extra corpus nachahmen können, ist eine offene Frage. Es liegen aber bisher keine Beweise für eine solche Auffassung vor. Hingegen geht aus meinen Versuchen einwandsfrei hervor, daß in dem Gesamtorganismus einer immunisierten Ratte zu einer Zeit, in der an nicht vorbehandelten Tieren die Höhe der Vergiftungserscheinungen zu erwarten wäre, noch Morphinmengen enthalten sind, die normale Tiere schwer vergiften würden. Darnach scheint die Gewöhnung an Morphin zweierlei Ursachen zu haben: erstlich nimmt das Zerstörungsvermögen für Morphin bei fortdauernder Zufuhr zu, wie dies Faust am Hunde erwiesen hat und ich an der Ratte bestätigen konnte. Dadurch wird zum Teil schon innerhalb der ersten Stunden die Giftdosis herabgesetzt, die auf das gewöhnte Tier einwirken kann. In der ersten Stunde nach der Injektion zirkuliert aber immerhin noch eine so große Giftmenge, ohne wirksam zu sein, daß wir als zweite Ursache der Unempfindlichkeit vorbehandelter Tiere noch eine celluläre Immunität annehmen müssen. Woranf diese beruht, darüber läßt sich derzeit nichts aussagen.

Lebenslauf.

Wilhelm Otto Philipp Rübsamen, evangelischer Confession, wurde ich am 1. Mai 1886 als Sohn des Kaufmanns Philipp Franz Rübsamen und dessen Gattin Anna Maria Magdalena geb. Hölzer zu Heidelberg in Baden geboren und bin badischer Staatsangehörigkeit. Ich besuchte in Heidelberg die Städt. Elementarschule, das Grossh. Gymnasium und das Pädagogium Neuenheim, dann in Mannheim das Grossh. Realgymnasium, wo ich Juli 1904 mit dem Zeugnis der Reife entlassen wurde. Meine Studienzeit verbrachte ich an der Heidelberger Universität, wo ich vom W. S. 1904/05 bis S. S. 1909 als stud. med. immatrikuliert war. Februar 1907 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. November 1907 erhielt ich den Preis der medizinischen Fakultät. Von W. S. 1908/09 bis S. S. 1909 war ich Volontär-Assistent am Pharmakologischen Institut. Am 19. November 1909 beendigte ich das medizinische Staatsexamen.